

# 粉碎調剤における薬剤曝露評価および新規薬剤懸濁法の開発

著者	湧井 宣行
学位名	博士（薬学）
学位授与機関	星薬科大学
学位授与年度	2012年度
学位授与番号	32676甲第166号
URL	<a href="http://id.nii.ac.jp/1240/00000350/">http://id.nii.ac.jp/1240/00000350/</a>

# 粉碎調剤における薬剤曝露評価および 新規薬剤懸濁法の開発

The assessment of drug exposure during pulverization  
and development of new drug suspension method

湧井 宣行

## 目次

略語一覧	1
論文リスト	2
緒論	3
第1章 粉碎調剤における主薬の損失およびその要因の解明	
第1節 序論	6
第2節 実験の部	7
第3節 結果および考察	9
第4節 小括	16
第2章 内服抗がん剤粉碎調剤時の調製者のシクロホスファミド曝露評価	
第1節 序論	17
第2節 実験の部	19
第3節 結果および考察	22
第4節 小括	26
第3章 内服抗がん剤の新規薬剤懸濁法の開発	
第1節 序論	27
第2節 実験の部	28
第3節 結果および考察	31
第4節 小括	34
総括	35
謝辞	37
参考文献	38

## 略語一覧

Abs.	Absorbance	吸光度
CMF 療法	Cyclophosphamide + Methotrexate + Fluorouracil	シクロホスファミド+メトトレキサート+フルオロウラシル併用療法
CPA	Cyclophosphamide	シクロホスファミド
d (ex. CPA-d <sub>4</sub> )	Deuterium	重水素（例：重水素置換）
ESI	Electrospray ionization	エレクトロスプレーイオン化法
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IARC	International Agency for Research on Cancer	国際がん研究機関
LC	Liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LOD	Limit of detection	検出限界
LOQ	Limit of quantification	定量限界
MRM	Multiple reaction monitoring	マルチプルリアクションモニタリング
MS	Mass spectrometry	質量分析法
MS/MS	Tandem mass spectrometry	タンデム質量分析法
R.S.D.	Relative standard deviation	相対標準偏差
S/N	Signal-to-noise ratio	シグナル/ノイズ比
UV	Ultraviolet	紫外
VOC-SD	Volatile organic compounds-solvent desorption	揮発性有機化合物－溶媒脱着
WHO	World Health Organization	世界保健機構

## 論文リスト

本論文は、学術雑誌に掲載された次の報文を基礎とするものである。

1. 湧井宣行, 大久保哲生, 岩崎雄介, 伊藤里恵, 小林 岳, 早川和宏, 三井みゆき, 矢野裕一, 斉藤貢一, 中澤裕之: 小児粉碎薬における医薬品含有量および損失の評価. *医療薬学*, 2011, **37**, 425-430. (第 1 章)
2. N. Wakui, T. Ookubo, Y. Iwasaki, R. Ito, M. Mitui, Y. Yano, K. Saito, H. Nakazawa, Determination of exposure of dispensary drug preparers to cyclophosphamide by passive sampling and LC-MS/MS. *J. Oncol. Pharm. Pract.* (in Press) (第 2 章)
3. N. Wakui, T. Ookubo, Y. Iwasaki, R. Ito, K. Saito, H. Nakazawa, Development of a closed drug preparation method for oral anticancer drugs. *J. Oncol. Pharm. Pract.* (in Press) (第 3 章)

## 緒論

近年、わが国は本格的な高齢化社会を迎え、アルツハイマー病や脳血管障害などを原因とする認知症高齢者が急増している。認知症高齢者では嚥下が困難となることが多く、薬剤の経管投与を必要とする患者数も増加の一途をたどっている<sup>1)</sup>。これらの嚥下困難患者への内服薬の投与方法としては、経鼻胃管や胃瘻投与が行われており<sup>2)</sup>、その薬剤の調製には、投与する薬剤が錠剤の場合、予め錠剤を粉砕して散剤とし、これを白湯に溶かして投与する粉砕法<sup>3)</sup>、または錠剤を投与直前に約 55℃に加熱した精製水に入れ、崩壊懸濁化する、簡易懸濁法<sup>4)</sup>の二方法が従来用いられている。

粉砕法は、薬剤損失などの問題点<sup>5-11)</sup>が指摘されている。他方、簡易懸濁法は、粉砕法に比べて主薬の損失が少なく、薬剤投与の確実性などの面で優れた投与方法<sup>12-14)</sup>であり、現在は、簡易懸濁法による錠剤懸濁液を患者に経管投与する方法<sup>4)</sup>が一般的となっている。しかし、熱に不安定な一部の薬剤では、現在もなお、粉砕法が用いられている<sup>15)</sup>。また、粉砕法、簡易懸濁法の両法とも、ほとんどの施設（病院・保険薬局）で大気中での開放状態で調製を行っており、調製者（薬剤師）および投与者（看護師、介護者）が、常に、飛散吸引などによる薬剤曝露する危険性が懸念されている。とくに、細胞毒性を有する抗がん剤の調製では、調製者への薬剤曝露が最も重大な問題となる。

今日、がん化学療法に用いられている抗がん剤の多くは、遺伝毒性<sup>16-18)</sup>、発がん性<sup>19-21)</sup>および胎児奇形性<sup>22-24)</sup>など、様々な危険因子を保有している。そのため、現在、注射用抗がん剤の投与については、世界的に抗悪性腫瘍薬の注射剤の取扱いに関するガイドラインが作成されている<sup>25-31)</sup>。日本でも、日本病院薬剤師会監修のもと、2006年に「抗がん剤調製マニュアル」<sup>32)</sup>が出版されるなど、抗がん剤の注射剤を取り扱う医療従事者への注意喚起がなされている。また、薬剤調製者および投与者への曝露防止対策として、注射薬の調製投与では Phaseal<sup>®</sup> system のような閉鎖的な調製器具が開発され<sup>33)</sup>、その安全性が確認されている<sup>34-42)</sup>。他方、抗がん剤の内服薬を粉砕し、更に懸濁液を調製する際には、注射剤の調製と同様の危険性があるにもかかわらず、日本薬剤師会編集の「第 12 改訂調剤指針」<sup>43)</sup>では、「調製者は通常のマスク、帽子の着用に加え、薬剤が直接皮膚に付着しないよう手袋で防御する」という記載のみであり、被曝防止の詳細な方策、指針を示されていないのが現状である。

抗がん剤の一つであるエンドキサン<sup>®</sup>錠（主成分：シクロホスファミド（CPA））は

常温で揮発するため<sup>44)</sup>、調製時に飛散した薬液による調剤者への曝露の危険性が特に懸念される抗がん剤の一つである<sup>45-47)</sup>。事実、抗がん剤取扱い医療従事者の尿から CPA の検出が報告されている<sup>48-50)</sup>。CPA は毒性の高い抗がん剤であり、世界保健機構 (WHO) の一部門である国際がん研究機関 (IARC) が分類した、「医薬品を含む化学物質の人体への曝露と発がん性に関する危険度」では、CPA はアスベストと同等の最も危険度の高いグループ 1 (ヒトに対する発がん性が認められる) に分類されている<sup>51)</sup>。また、CPA は乳がん治療の多剤併用療法として主に注射剤が用いられるが、注射剤による治療が困難な場合や、一部の化学療法のレジメン (CMF 療法 : Cyclophosphamide + Methotrexate + Fluorouracil 療法 など) では、経口内服薬 (エンドキサン<sup>®</sup>錠) による CPA の連日投与が必要とされる<sup>52)</sup>。しかし、嚥下障害があるがん患者では、粉碎法などでの投与法が必要であるが、現在のところ、調製者 (薬剤師)、投与者 (看護師、介護者など) が安全に調製し、投与する方法は確立されていない。そのため、CPA を代表とする危険薬剤での粉碎調剤や患者への投与に際し、早急な被曝回避対策が求められている。

そこで、本論文では、粉碎調剤での主薬損失の要因とその割合を解明し、実際に内服抗がん剤を粉碎調剤した場合での、調製者の抗がん剤の曝露状況を明らかにした。そして、内服抗がん剤の粉碎調剤時に、空气中に飛散する抗がん剤による調製者への曝露を回避し、内服抗がん剤が外部に漏れることなく薬剤の粉碎および懸濁を可能とする、内服抗がん剤の閉鎖的な薬剤懸濁法を開発した。

第 1 章では、内服抗がん剤の粉碎調剤を想定したモデル実験として、細胞毒性がなく調製者が安全に作業可能である、小児向けステロイド剤のヒドロコルチゾン (コートリル<sup>®</sup>錠) を用いて粉碎調剤を行った。その際の主薬損失を分析評価することで、粉碎調剤での全体的な主薬損失の要因とその割合の解明を試み、更に、内服抗がん剤を粉碎調剤した際の、外部への抗がん剤の飛散損失の可能性を検討した。

第 2 章では、抗がん剤などの危険薬剤を粉碎調剤した際に、調製者が飛散した薬剤に曝露する危険性を検証するため、粉碎調剤中に調製者の口元付近に浮遊する微量の CPA をパッシブサンプラーにより捕集し、LC-MS/MS を用いて高感度に測定する方法を構築した。更に、エンドキサン<sup>®</sup>錠を用いて実際に粉碎調剤を行い、構築した高感度な分析法を用いて調製者の抗がん剤曝露状況を評価した。

第 3 章では、内服抗がん剤の調製、投与時の薬剤調製者への曝露を低減させるため、薬剤の調製から患者への投与までを、閉鎖的狀態で行うことが可能な薬剤懸濁法を開発

した。更に、開発した内服抗がん剤の閉鎖的な新規薬剤懸濁法の有用性を検証するため、実際にエンドキサン<sup>®</sup>錠を用いて薬液調製作業を行い、第2章で構築したパッシブサンプラーとLC-MS/MS法により調製者の口元付近に浮遊するCPAを分析評価した。



## 第1章 粉碎調剤における主薬の損失およびその要因の解明

### 第1節 序論

近年、アルツハイマー病や脳血管障害などの原因により、嚥下困難な患者に対する内服薬の投与方法として簡易懸濁法が広く用いられ、医薬品の粉碎調剤は減少傾向にある。簡易懸濁法は、錠剤を投与直前に約 55℃ の温湯に入れ 10 分間放置し、懸濁投与する方法<sup>4)</sup>であり、予め錠剤の粉碎調剤により散剤を作製し、それを白湯に溶かして投与する粉碎法に比べて主薬の損失が少なく、薬剤投与の確実性などの面で優れた投与方法<sup>12-14)</sup>である。しかし、熱に不安定な一部の抗がん剤などでは、簡易懸濁法を適用することができず、現在もなお、粉碎法が用いられている<sup>15)</sup>。

粉碎法は、危篤な副作用出現の可能性<sup>5)</sup>、薬剤損失などの問題点<sup>6-11)</sup>が指摘されている。しかし、現在のところ、粉碎法での全体的な主薬損失の要因は明らかにされておらず、内服抗がん剤を代表とした毒性の強い薬剤においても、外部への飛散損失といった危険性があまり考慮されないまま、抗がん剤の粉碎法が日常業務として行われている。事実、粉碎法による抗がん剤調製に携わった薬剤師や看護師の尿<sup>53-55)</sup>、また病院薬局のドアノブや調剤台などからも抗がん剤が検出<sup>56)</sup>されている。そのため、調製者の職業曝露を防止するためにも、粉碎法での主薬損失の割合と損失要因の解明が求められている。

そこで本章では、内服抗がん剤を粉碎調剤した場合を想定して、主薬含有量の損失状況の評価を試みることにした。使用する薬剤として安全性の高い薬剤を用いてモデル実験を行った。その薬剤には、小児向けステロイド剤として頻用されるヒドロコルチゾン（コートリル<sup>®</sup>錠）を選択して粉碎調剤を行い、主薬含有量を分析評価することで、粉碎調剤での全体的な主薬損失の要因とその割合の解明を試み、更に、内服抗がん剤を粉碎調剤した際の、外部への抗がん剤の飛散損失の可能性を検討した。

## 第2節 実験の部

### 2-1. 材料および試薬

コートリル<sup>®</sup>錠はファイザー製薬社製、賦形剤は日局乳糖（乳糖水和物、シオエ製薬）を使用した。ヒドロコルチゾン標準品、内標準物質として用いたプレドニゾン標準品、HPLC用のエタノール、メタノールおよびアセトニトリルは和光純薬工業社製を用いた。精製水は日本ミリポア製 Milli-Q の超純水装置で調製したものを用いた。ナイロンメンブランフィルター（0.2  $\mu\text{m}$ 、13 mm）は日本ボール社製を用いた。

### 2-2. 標準溶液の調製

エタノールを用い、1.0 mg/mL ヒドロコルチゾン保存溶液を調製した。検量線の作成は、調製した保存溶液を水/メタノール（50:50、V/V）を用いて適宜希釈して 0.1～100  $\mu\text{g/mL}$  の範囲で調製した。また、内標準物質であるプレドニゾンは、メタノールに溶解し、1000  $\mu\text{g/mL}$  の保存溶液を調製し、水/エタノール（50:50、V/V）で希釈して 10  $\mu\text{g/mL}$  の測定用標準溶液として用いた。

### 2-3. LC-UV 条件

LC-UV は NANOSPACE 3001 system（SHISEIDO 社製）を用いた。カラムには Inertsil ODS-3（4.6  $\times$  150 mm、3  $\mu\text{m}$ ；GL Sciences 社製）を用い、カラム温度を 40  $^{\circ}\text{C}$  に設定した。移動相として水/メタノール/アセトニトリル（55:30:15、V/V/V）を用いて、流速 0.7 mL/min で送液し、試料は 20  $\mu\text{L}$  を注入した。内標準物質には 10  $\mu\text{g/mL}$  プレドニゾンを 0.2 mL 加えた。紫外吸光光度検出器の検出波長は 254 nm に設定した。

### 2-4. 使用機器

錠剤の粉碎および薬剤の混合は、市販磁製乳鉢（直径 15 cm）と乳棒（長さ 12.5 cm）を用いた。分包機は回転分割方式の全自動分包機（ユヤマ社製、YS-93WR-SY 型）を使用した。分包機に用いた分包紙は、ユヤマ社製ポリエチレン加工 140 M セロポリ 30 を使用し、調剤時の計量は、電子上皿天秤（ユヤマ社製、LIBRA CS-620D、感量 0.01 g）を用いた。

### 2-5. 粉碎散の調製

粉碎散の調製は、コートリル錠 1 回 0.2 mg、1 日 2 回、7 日分投与の処方例を用いて行った。コートリルの半錠 (5 mg) を用い、一包の重さが 0.2 g になるように賦形剤を加え、乳鉢により粉碎・混合して分包した。

## 2-6. 分包紙および乳鉢への付着

分包紙への薬剤付着の検討は、分包後の医薬品を軽く振とうした後、粉碎散を取り除いた空の分包紙を用いて、付着量を測定した。乳鉢への薬剤付着は、コートリル粉碎調剤後の乳鉢から主薬を抽出して測定し、乳鉢での主薬損失割合を求めた。

## 2-7. 試料調製

### 2-7-1. 粉碎散からの主薬の抽出

粉碎散からのヒドロコルチゾンの抽出は、調剤分包後の粉碎散 0.2 g に内標準物質の 10 µg/mL プレドニゾン溶液を 0.2 mL 添加し、エタノールおよび精製水を各 10 mL 加え、超音波抽出を 10 分間行った後に、遠心分離 (3000 rpm、5 分間) して得られた上清をナイロンメンブランフィルター (0.2 µm) でろ過し、測定試料とした。

### 2-7-2. 乳鉢および分包紙からの主薬の抽出

乳鉢および分包紙からの主薬の抽出は、調剤後の乳鉢および空の分包紙に内標準溶液の 10 µg/mL プレドニゾン溶液をそれぞれ 0.2 mL 加え、エタノール 10 mL により超音波抽出を 10 分間行った後の溶液に、水 10 mL 加えて振とうし、ナイロンメンブランフィルター (0.2 µm) でろ過したものを測定試料とした。

## 2-8. 賦形剤の添加による分包機からの主薬の回収

分包機に付着する主薬を回収するため、賦形剤の主薬への吸着作用を利用し、一包あたりの賦形剤量を変化させて検討した。一包あたりの重量を 0.2 から 1.5 g までの範囲となるよう賦形量を増やし、それに伴う粉碎散中の主薬含量の変化を分析評価した。

### 第3節 結果および考察

#### 3-1. 測定条件の検討

日本薬局方に記載されているコर्टリルの定量法では、移動相にクロロホルムとメタノールの混液が用いられている<sup>57)</sup>。しかし、クロロホルムは、環境汚染の観点から、その使用が厳しく制限されつつある。そのため、新たに逆相分配モードによる分析法の構築を目指した。移動相について、水と有機溶媒（メタノール、アセトニトリルなど）の組み合わせを比較検討した結果、水/メタノール/アセトニトリル（55:30:15、V/V/V）の3種混合溶媒を用いることで、通常では分離が困難であったヒドロコルチゾンと類似骨格の内標準物質（プレドニゾン）との分離を可能とし、更に、他の夾雑物質との良好な分離が可能となった（Figure 1-1 および Figure 1-2）。

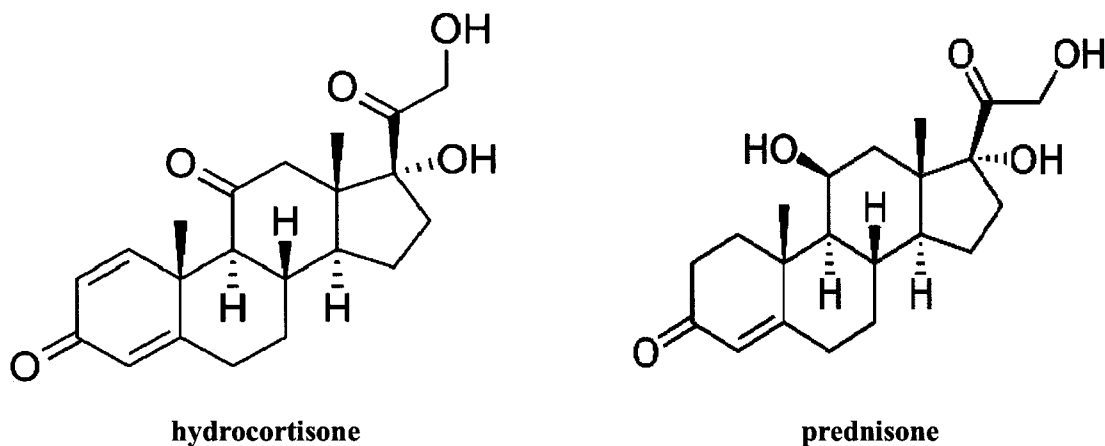


Fig. 1-1 Chemical structures of hydrocortisone and prednisone

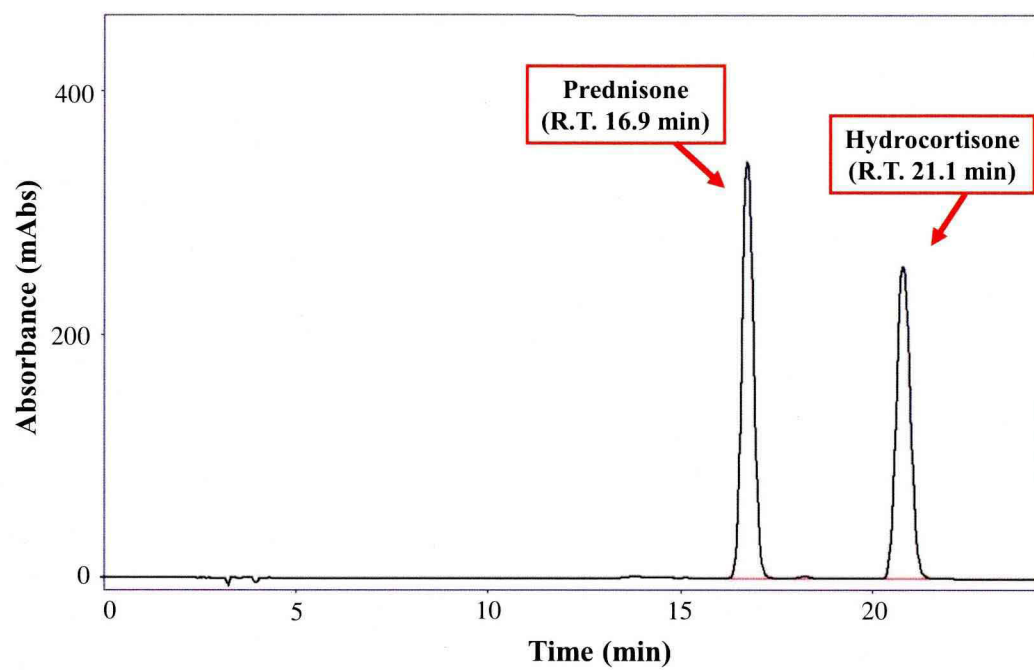


Fig. 1-2 Chromatogram of crushed Cortril powder and internal standard

Concentration of hydrocortisone: 10  $\mu\text{g/mL}$ ,

Concentration of internal standard (prednisone): 5  $\mu\text{g/mL}$

### 3-2. 分析法バリデーション

検量線は、1.0～100 µg/mL の濃度範囲において良好な直線性 ( $r = 0.999$ ) を示した。賦形剤 0.2 g 中にヒドロコルチゾンを 2 mg および 0.2 mg を添加し、添加回収試験を行ったところ、平均回収率 (各  $n = 5$ ) はそれぞれ 99.8 % (R.S.D. = 2.2 %) および 100.3 % (R.S.D. = 7.5 %) であった。粉砕散中ヒドロコルチゾンの検出限界は 0.1 µg/mL ( $S/N = 3$ )、定量限界は 0.5 µg/mL ( $S/N > 10$ ) であった。分析精度の確認としてコートリル錠を用いてヒドロコルチゾンを抽出して、定量分析を行ったところ ( $n = 5$ )、本分析法での錠剤の主薬含有率は 102.1 % (R.S.D. = 2.1) であった。これらの結果から、本分析法はコートリル錠に含有される添加剤などの影響を受けることなく、主薬であるヒドロコルチゾンの高精度な定量分析が可能であった。同様に、乳鉢および分包紙からの添加回収試験として、ヒドロコルチゾンを 2 mg および 0.2 mg を添加して行ったところ (各  $n = 3$ )、乳鉢は 102.2 % (R.S.D. = 4.1) および 99.5 % (R.S.D. = 4.6)、分包紙では 100.7 % (R.S.D. = 3.8) および 101.9 % (R.S.D. = 4.3) であり、乳鉢、分包紙においても、主薬であるヒドロコルチゾンの高精度な定量分析が可能であった。

### 3-3. コートリル粉砕散中のヒドロコルチゾンの定量

構築した定量法を、3 名の薬剤師 (A) ～ (C) が粉砕調剤した、粉砕散中のヒドロコルチゾンの分析に適用し、主薬含有率を算出した。その結果、それぞれの薬剤師が 1 回の粉砕調剤を行って作製した同一分包内 (全 14 包中) の平均主薬含有率およびそのバラツキは、それぞれ (A) 48.9 % (R.S.D. = 8.3)、(B) 38.4 % (R.S.D. = 8.2)、(C) 37.8 % (R.S.D. = 1.9) であった。また、同一調製者 (A) が 3 回粉砕調剤を行った際の平均主薬含有率は、46.7 % (R.S.D. = 15.9) であった。

### 3-4. 粉砕調剤での主薬損失の要因

粉砕調剤後の乳鉢および粉砕散投与後に、粉砕調剤に使用した乳鉢や空となった分包紙に残留する主薬の付着量を求めた。その結果、粉砕調剤後の乳鉢 ( $n = 5$ ) には、理論上の主薬含有率に対して 17.2 % (R.S.D. = 9.5)、また、分包後の空の分包紙 ( $n = 5$ ) には、15.9 % (R.S.D. = 6.4) のヒドロコルチゾンが付着していた。これらの結果から、粉砕調剤では、乳鉢に 17.2 %、分包紙に 15.9 % ほど主薬が残留しており、これが主薬損失の要因として大きく関与していることが明らかとなった。しかし、これらと主薬含有

率（46.7 %）を全て合わせても 79.8 %であることから、分包機への付着や外部への飛散損失などの要因により、20.2 %近くの主薬が損失していることが推測された（Figure 1-3）。

賦形剤である乳糖は、吸着作用が強いことから、複数の散剤を撒いた後に乳糖のみを分包機に振り撒き、薬剤除去を目的とした掃除作業にも利用されている。また、散剤混合後の乳鉢からの掃除作業にも乳糖が利用されている。その作用を応用して、粉碎調剤時に添加する賦形剤の量を多くすることで、付着損失が生じる要因部位（乳鉢・分包機・分包紙）からの主薬回収を行い、分包機への付着の検証と外部への飛散損失の可能性を検討した。その結果、賦形剤の添加量が増加するに従い、分包された粉碎散からの主薬の回収率が増加し、一包あたりの賦形量が 1.5 g の際には、平均主薬含有率は 90.8 %となった（Figure 1-4）。このことから、賦形剤の添加により、粉碎調剤での乳鉢・分包紙での主薬損失（計 33.1 %）が回避された。また、粉碎散の平均主薬含有率（46.7 %）と乳鉢・分包紙での損失（計 33.1 %）の和は 79.8 %であることから、賦形剤増量後の主薬含有率（90.8 %）との差、すなわち、少なくとも 11 %の主薬が分包機に付着していたことが示唆された。また本実験結果では、全ての主薬の回収は認められなかった。このことから、粉碎調剤では付着損失（乳鉢・分包機・分包紙への付着）以外の要因により 9.2 %未満の主薬が損失しており、その損失要因の一つとして、外部への飛散損失が疑われた（Figure 1-5）。

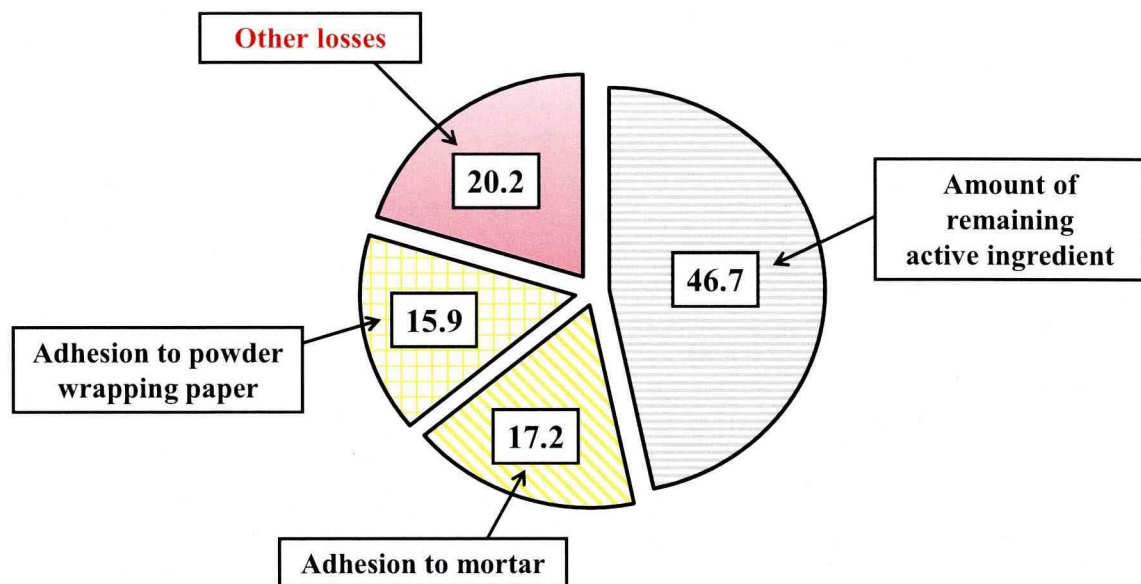


Fig. 1-3 Amount of remaining active ingredient and amount lost by adhesion to mortar and powder wrapping paper during tablet grinding



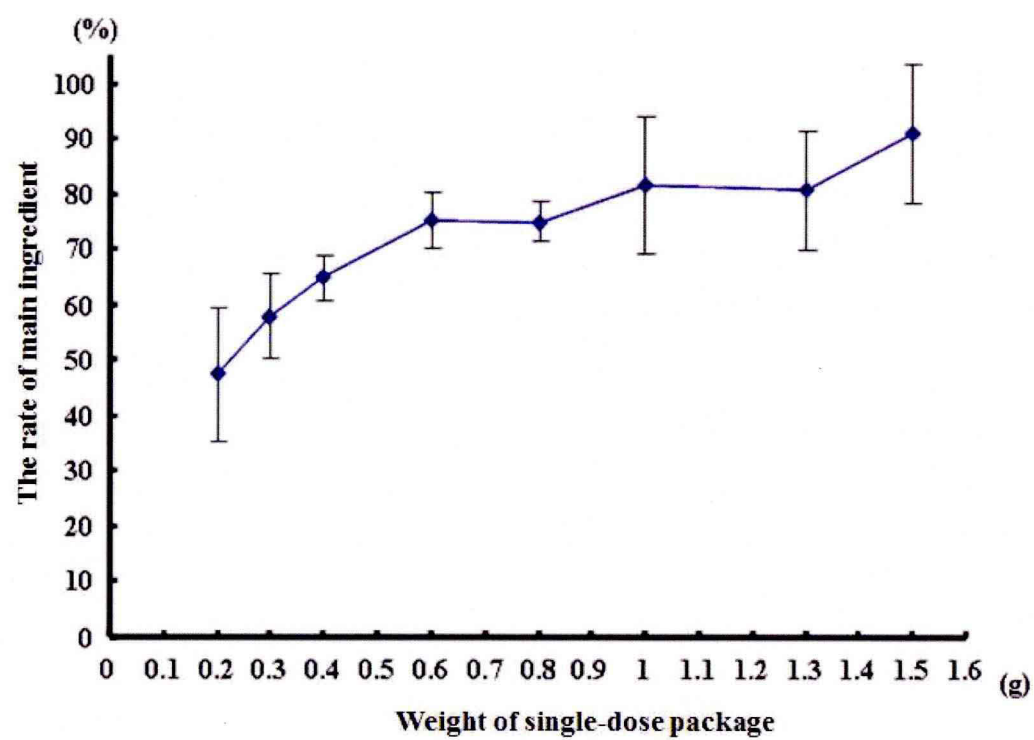


Fig. 1-4 Rate of active ingredient in the case of varying amount of excipients

Number of measurement: n=5

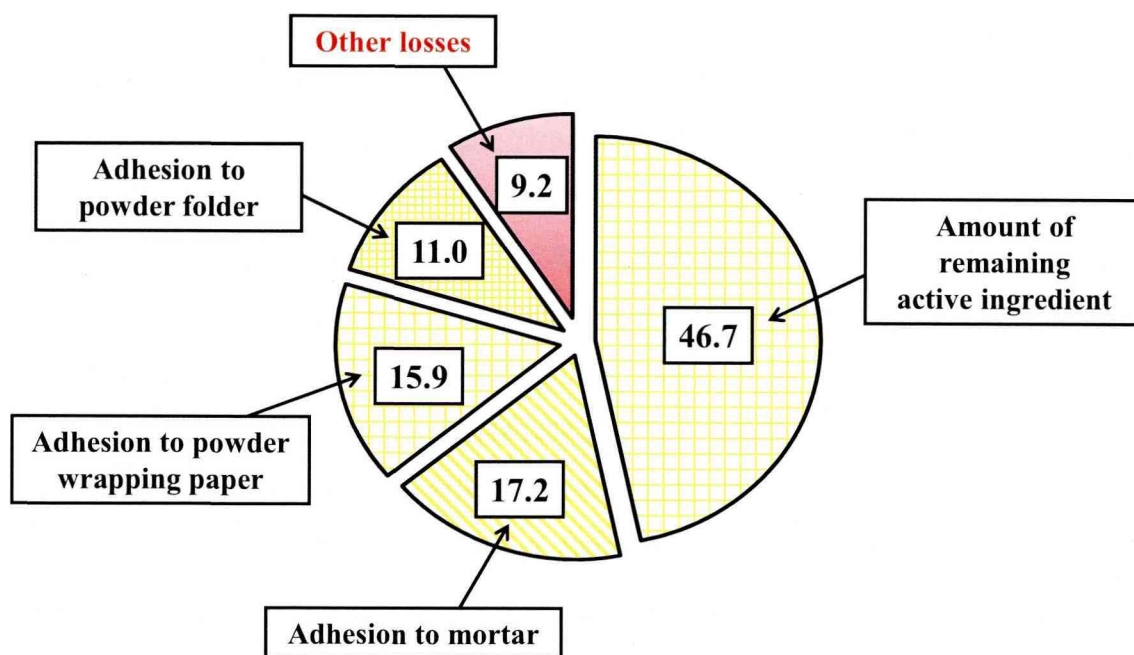


Fig. 1-5 Factors leading to loss of active ingredient during tablet grinding and possibility of drug loss due to scattering

#### 第4節 小括

本章では、内服抗がん剤の粉碎調剤を想定したモデル実験として、細胞毒性がなく調製者が安全に作業可能である、小児向けステロイド剤のヒドロコルチゾンを用いて粉碎調剤を行い、その際の主薬損失の要因の解明を行った。ヒドロコルチゾンの分析法の構築は水/メタノール/アセトニトリル（55:30:15、V/V/V）の3種混合溶媒を移動相に用いることで、通常では分離が困難であったヒドロコルチゾンと類似骨格の内標準物質（プレドニゾン）との分離を可能とし、他の夾雑物質との良好な分離も可能となった。分析法バリデーションにおいては、1.0～100 µg/mLの濃度範囲において良好な直線性（ $r = 0.999$ ）を示した。賦形剤、乳鉢および分包紙においても、全ての添加回収試験（添加量2 mgおよび0.2 mg）で良好な主薬回収率（ほぼ100%）が得られ、ヒドロコルチゾンの高精度な定量分析が可能であった。構築した分析法を粉碎散および乳鉢および分包紙への主薬損失の評価に適用した結果、粉碎調剤を行った際には、平均主薬投与量は46.7%であり、乳鉢に17.2%、分包紙に15.9%の割合で付着損失が認められ、更に、その他の要因で20.2%が損失していることが示された。また、同一薬剤師が粉碎調剤を行った場合においても主薬投与量のバラツキは大きく、薬剤師個々の手技的問題とは関係なく主薬損失が生じていることが示された。

その他の損失の要因として、分包機への付着損失の割合を検討した。賦形する乳糖の量を多くして分包機からの主薬回収の改善を検討したところ、少なくとも11%以上が分包機に付着損失していることが認められた。また、粉碎調剤では乳鉢・分包機・分包紙への付着損失以外の要因により9.2%未満での主薬が損失しており、その損失要因の一つとして、外部への飛散損失が疑われた。

これらのことから、粉碎調剤では主薬が少なからず外部へ飛散損失している可能性があるため、内服抗がん剤を粉碎調製する場合には、調製者はマスク、手袋の着用を徹底し、飛散した抗がん剤に曝露しないように努める必要がある。また、従来から報告されている抗がん剤の曝露調査の多くは、安全キャビネット内や調剤台の拭取り調査によるものだけである。本章での結果より、粉碎調剤では抗がん剤が外部へ飛散し調製者が曝露する可能性が考えられるため、調製者の抗がん剤曝露防止の観点から、粉碎調剤における調製者個人への抗がん剤曝露状況を把握することが求められる。

## 第2章 内服抗がん剤粉砕調剤時の調製者のシクロホスファミド曝露評価

### 第1節 序論

シクロホスファミド (CPA、Figure 2-1) は、現在、世界中で最もよく用いられている抗がん剤の一つで、ナイトロジェン・マスタードの毒性を抑えた薬として 40 年以上の実績がある。多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、白血病、乳がん、肺がん、子宮・卵巣がん、胃・膵臓・肝臓がんなど、ほとんどのがんの種類に用いられ、効果が穏やかなため多剤併用や大量療法で主に使われている。しかし、CPA は常温で揮発するため<sup>44)</sup>、調製時に飛散した薬液による調剤者への曝露の危険性が特に懸念される抗がん剤の一つでもある<sup>45-47)</sup>。実際に、注射薬調製時に飛散した薬液による調製者の曝露、さらには、ベッドサイドで抗がん剤入りの点滴を交換する際や点滴注射剤の残液処理、また患者尿の取り扱い時の漏洩などで病棟全体が汚染されることが懸念されている<sup>56)</sup>。また、CPA は毒性の高い抗がん剤であり、世界保健機構 (WHO) の一部門である国際がん研究機関 (IARC) が分類した、「医薬品を含む化学物質の人体への曝露と発がん性に関する危険度」では、CPA はアスベストと同等の最も危険度の高いグループ 1 (ヒトに対する発がん性が認められる) に分類されている<sup>51)</sup>。

CPA は乳がん治療の多剤併用療法では、主に注射剤が用いられるが、注射剤による治療が困難な場合や、一部の化学療法のレジメン (CMF 療法など) では、経口内服薬 (エンドキサン<sup>®</sup> 錠) による CPA の連日投与が必要とされる<sup>52)</sup>。しかし、嚥下障害があるがん患者では、粉砕法などでの投与が必要であるが、現在のところ、調製者 (薬剤師)、投与者 (看護師、介護者など) が安全に粉砕調製し、投与する方法は確立されていない。そのため、CPA を代表とする危険薬剤での粉砕調剤や患者への投与に際し、早急な被曝防止対策が求められている。

そこで第2章では、揮発性および有害性の高い CPA を測定対象試薬とし、エンドキサン<sup>®</sup> 錠の粉砕調剤時に空気中に浮遊する CPA の捕集と測定を試みた。CPA 捕集に際し、環境衛生分野で空気中の化学物質捕集に汎用されているアクティブサンプラーは、捕集用ポンプなど専用の捕集機器の設置が必要であり、また捕集用ポンプからの騒音などの問題があるため、医療現場での適用は困難である。他方、パッシブサンプラーは持ち運びが容易で、捕集方法が簡便なため、簡易的な捕集を行うのに適している。

本研究では、パッシブサンプラーを用いて、粉砕調剤中に調製者の口元付近に浮遊す

る微量の CPA を捕集し、更に、高感度かつ分析精度の高い液体クロマトグラフィータンデム型質量分析計（LC-MS/MS）を用いた測定方法を構築して、粉碎調剤における調製者個人への抗がん剤曝露状況を評価した。

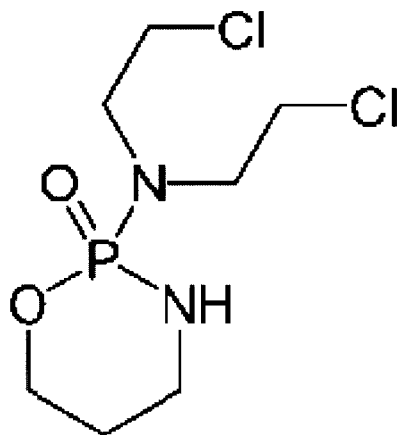


Fig. 2-1 Chemical structure of CPA

## 第2節 実験の部

### 2-1. 材料および試薬

エンドキサン® 錠は塩野義製薬社製を用いた。CPA (>98 %) および内標準物質として用いた CPA-d<sub>4</sub> (>98 %)、二硫化炭素 (>98%)、ヘキサン (>95%)、ジエチルエーテル (>98%)、HPLC 用メタノール、および HPLC 用アセトニトリルは、和光純薬工業社製を用いた。トルエン (>99%) は関東化学社製を用いた。錠剤の粉碎および薬剤の混合には、市販磁製乳鉢（直径 15 cm）と乳棒（長さ 12.5 cm）を用いた。分包機は回転分割方式の全自動分包機（ユヤマ社製、YS-93WR-SY 型）を使用した。調製者が着用したマスクはホギ・メディカル製を用いた。精製水は日本ミリポア製 Milli-Q の超純水装置で調製したものを用いた。ナイロンメンブランフィルター（0.2 μm、13 mm）は日本ポール社製を用いた。大気捕集装置として使用したパッシブサンプラーはシグマアルドリッチ社製“高性能パッシブサンプラーVOC-SD 溶媒抽出用”を用いた。

### 2-2. 標準溶液の調製

CPA の標準溶液は、標準品をアセトニトリルに溶解させ、1000 μg/mL の保存用の標準溶液を調製し、その溶液を精製水で適宜希釈して、0.01~300 ng/mL の濃度範囲で検量線用の標準溶液を調製した。また、内標準物質である CPA-d<sub>4</sub> 標準溶液は、アセトニトリルにより溶解させて 10 μg/mL の保存溶液を作製した後、適宜水で希釈し、1 μg/mL CPA-d<sub>4</sub> の標準溶液を調製した。

### 2-3. 測定装置および分析条件

LC-MS/MS は Agilent Technologies Inc.社製 1100 シリーズ LC（ポンプ：Agilent 1100 G1312A、オートサンプラー：Agilent 1100 G1316A）を用いた。LC に接続した質量分析計には、AB Sciex K.K 社製 API 4000™を用いた。LC-MS/MS 測定での分析カラムは化学物質研究評価機構製 L-column 2 ODS (2.1 × 150 mm、5-μm) を用いた。カラムオーブンは 40 °C に設定し、移動相は水/アセトニトリル（70:30、V/V）の混液を用い、流速 0.2 mL/min で送液した。試料注入量は 10 μL とした。また、質量分析計の測定条件は、ESI のポジティブモードを用い、モニタリングイオン (MRM) は、CPA は  $m/z$  261→140、CPA-d<sub>4</sub>（内標準物質）は  $m/z$  265→140 とした。イオン化電圧は 5500 V とした。

#### 2-4. パッシブサンプラーを用いた CPA の捕集と回収

エンドキサン<sup>®</sup>錠の粉碎調剤は、5 人の薬剤師が CMF 療法の粉碎調剤が必要とされる処方例（エンドキサン<sup>®</sup>錠 1 回 1 錠、1 日 2 回、7 日間投与）を用いて行った。調製者は白衣、マスクおよびゴム手袋を着用した後、パッシブサンプラーを調製者が着用しているマスクの表面にセロハンテープを用いて固定した（Figure 2-2）。粉碎散となったエンドキサン<sup>®</sup>錠を分包機で分包した後、パッシブサンプラーを取り外し、捕集終了とした。捕集時間は調製者により異なるが、およそ 20 分間であった。パッシブサンプラーからの CPA の回収は以下の手順で行った。すなわち、パッシブサンプラーの吸着剤を容器から試験管に取り出し、内標準物質である CPA-d<sub>4</sub> を 10  $\mu$ L 添加し、二硫化炭素を 1 mL 添加したのち、5 分間静置した。その後、二硫化炭素を取り分け、液液抽出するために精製水 1 mL を加えてよく攪拌し、3000 rpm、4  $^{\circ}$ C で 5 分間遠心分離操作を行い、得られた水相を回収して試験溶液とした（Figure 2-3）。

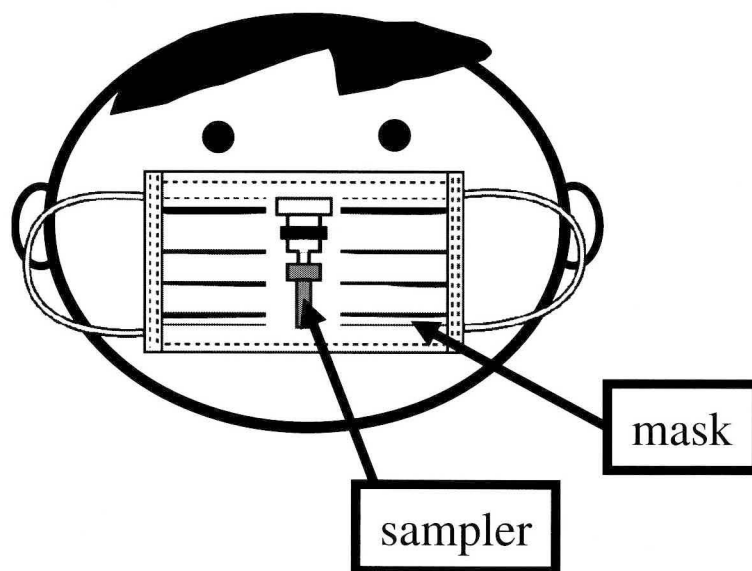


Fig. 2-2 Schematic diagram of fixed position of the passive sampler on mask

The passive sampler was fixed on the surface of mask with cellophane tape.

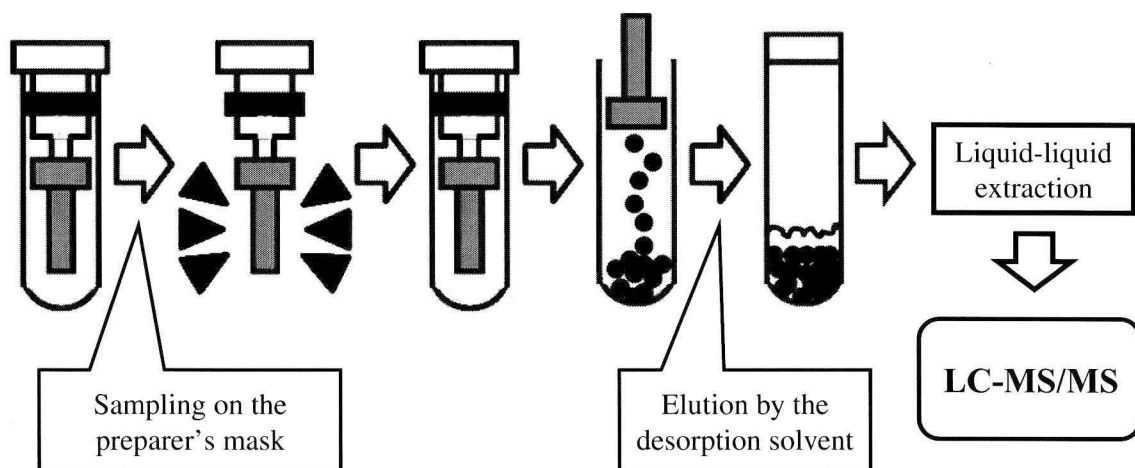


Fig. 2-3 Flowchart of analysis of CPA adsorbed to the passive sampler

To measure CPA, 1mL of carbon disulfide was used to desorb CPA from the carbon molecular sieve. Next, liquid-liquid extraction was performed with 1mL of water. The obtained aqueous sample was measured by LC-MS/MS.



### 第3節 結果および考察

#### 3-1. 分析法バリデーション

CPA の標準品を LC-MS/MS 法を用いて測定したところ、Figure 2-4 に示したクロマトグラムのように良好な形状のピークが確認された。本分析法での CPA の検出限界 (LOD、 $S/N=3$ )、定量限界 (LOQ、 $S/N>10$ ) は、それぞれ 0.005 ng/mL、0.01 ng/mL であった。また、検量線は 0.01~100 ng/mL の濃度範囲で良好な直線性 (相関係数 0.999 以上) が得られた。

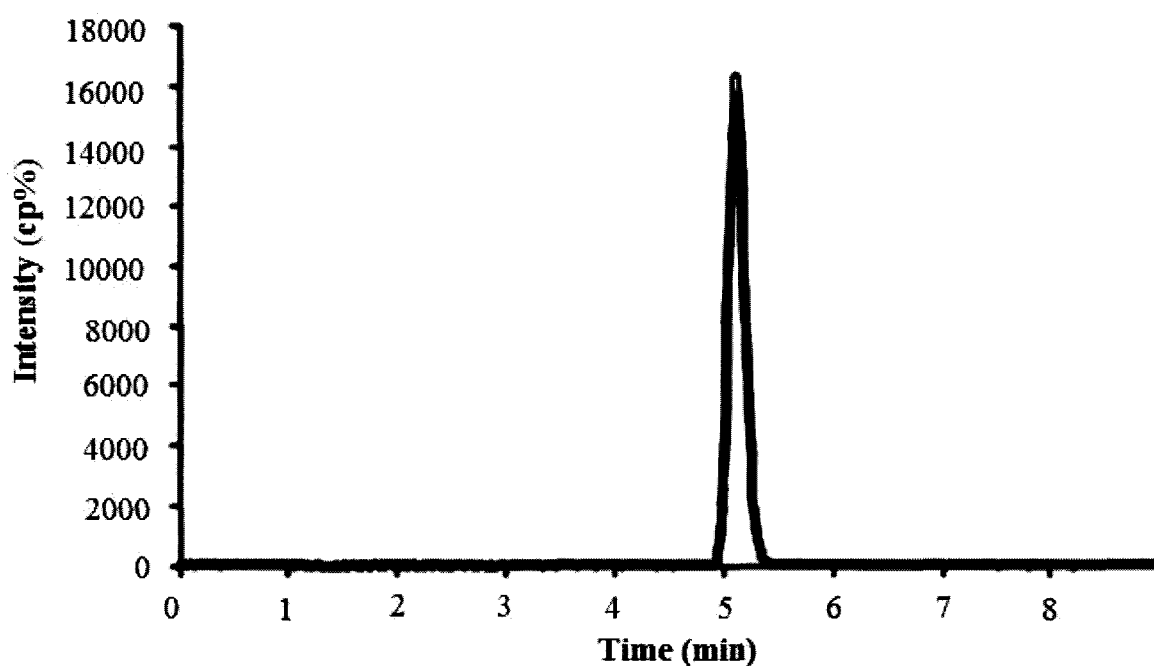


Fig. 2-4 Multiple reaction monitoring chromatogram of CPA in an air sample collected by passive sampling

### 3-2. パッシブサンプラーからの CPA の抽出

高性能パッシブサンプラーVOC-SD は室内空気を捕集する際に、パッシブサンプラーを吊り下げるだけで簡単に揮発性有機化合物を捕集することができるとされている。そこで、CPA の捕集方法として、簡易法ではあるが精密法との相関も高いとされる高性能パッシブサンプラーVOC-SD を用いた。

一方、CPA は揮発しやすいことから薬剤調製者の被曝を考慮し、前処理操作は比較的簡便な手法が望まれる。VOC-SD の吸着剤からの脱着溶媒として、二硫化炭素が Supelco 社より推奨されているが、二硫化炭素以外にジエチルエーテル、トルエンおよびヘキサンについても同様に検討した (n = 3)。その結果、二硫化炭素が脱着、液液抽出ともに良好な回収率 (ほぼ 100 %) が得られたため、抽出溶媒には二硫化炭素を選択した。

なお、二硫化炭素は逆相系の分析カラムでの分離に影響を及ぼすため、HPLC 分析に際して極性溶媒への溶媒置換を行う必要がある。そこで、精製水、メタノールおよびアセトニトリルを用いて二硫化炭素との液液抽出の検討を行ったところ、精製水を用いた場合のみ良好なピーク形状と回収率が得られた。そこで、液液抽出を行う溶媒は精製水とした。

### 3-3. パッシブサンプラーからの脱着時間の検討

二硫化炭素を用いて CPA を VOC-SD の吸着剤から脱離させる際の脱着時間を検討した。それぞれ、パッシブサンプラーの吸着剤であるカーボンモレキュラーシーブに CPA を一定量添加し、1 時間静置後、二硫化炭素を添加してから精製水で液液抽出を行うまでの脱着時間の検討を行った。0~90 分間の検討を行ったところ、瞬時に脱着が行われることがわかった (Figure 2-5)。この結果から、脱着時間を 5 分とした。

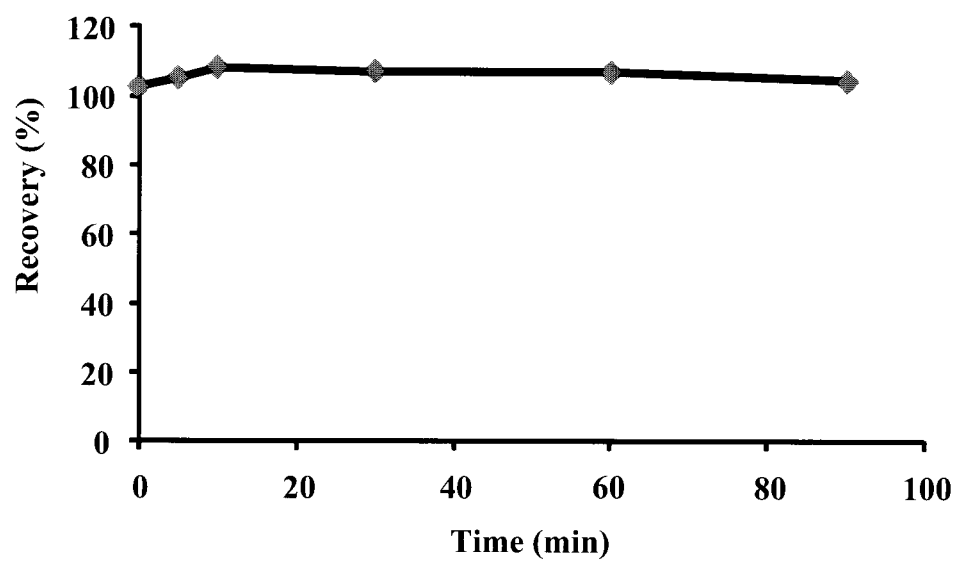


Fig. 2-5 Time profile of CPA extractability from the carbon molecular sieve

#### 3-4. 粉碎調剤に関わる調製者の CPA 曝露

エンドキサン<sup>®</sup>錠1錠を乳鉢で粉碎してから、得られた粉末を分包機で分包する過程で調製者が曝露される CPA をパッシブサンプラーを用いて捕集した。捕集中パッシブサンプラーを調製者が着用しているマスクの表面に固定することで、調製者の口元付近に飛散している CPA 量の評価を行った。この操作を5回繰り返し、得られた5検体を LC-MS/MS での定量分析に供した結果、7.6~157.6 ng/sampler の範囲で CPA が検出された (Table 1)。このことから、エンドキサン<sup>®</sup>錠の粉碎調剤では、CPA の一部が大気中に飛散し、調製者が CPA に曝露される危険性が示唆された。

Table 1 Detection of CPA from the passive sampler by using LC-MS/MS

<b>Sample No.</b>	<b>CPA (ng/sampler)</b>
<b>1</b>	<b>61.7</b>
<b>2</b>	<b>7.6</b>
<b>3</b>	<b>37.9</b>
<b>4</b>	<b>22.0</b>
<b>5</b>	<b>157.7</b>

#### 第4節 小括

本章では、抗がん剤などの危険薬剤を粉碎調剤した際に、調製者が飛散した薬剤に曝露される危険性を検証した。エンドキサン<sup>®</sup>錠の粉碎調剤中に調製者の口元付近に浮遊する微量のCPAをパッシブサンプラーにより捕集し、LC-MS/MSを用いた高感度分析法により、調製者の抗がん剤曝露状況を評価した。その結果、エンドキサン<sup>®</sup>錠1錠を1回粉碎調剤する過程（n=5）で、全てのパッシブサンプラーからCPAが検出（7.6～157.6 ng/sampler）された。このことから、エンドキサン<sup>®</sup>錠の粉碎調剤では、CPAの一部が大気中に飛散し、調製者がCPAに曝露する危険性が示唆された。本法では口元付近のみの曝露を評価しており、曝露の総量を測定することは出来ないが、実際の一人当たりの曝露量は検出値よりもさらに高値であると推察された。

本章で検出されたCPAによる毒性評価については、微量（7.6～157 ng/sampler）であるため、人体に影響を与える量であるかを評価することは困難であるが、ラットを用いたCPAの慢性毒性試験で、1.8 mg/kg/日の抗がん剤を6ヶ月間腹腔内投与した場合、白血球減少と膀胱粘膜皮の増加が認められたと報告されている<sup>58,59)</sup>。抗がん剤は細胞毒性や変異原性があるため、少量でも人体への曝露を避ける必要がある。また、医療現場ではCPA以外にも多種類の抗がん剤を取り扱うため、医療従事者は複数の薬剤に慢性的に曝露されていることも考えられる。そのため、検出量が極微量であっても抗がん剤などの危険薬剤の飛散および被曝防止に努めることは重要である。

本章で構築した抗がん剤のモニタリング手法は、今後、抗がん剤調製に関わる調製者への安全管理を行なっていく上での簡易的な曝露評価として、抗がん剤曝露実態の解明と安全性確保に応用が可能であると考えられる。

### 第3章 内服抗がん剤の新規薬剤懸濁法の開発

#### 第1節 序論

現在、日本の多くの病院では、注射薬抗がん剤の調製は、日本病院薬剤師会監修の「抗がん剤調製マニュアル」<sup>32)</sup>に従っている。また、2010年4月からは、抗がん剤の被曝防止を目的とした閉鎖的な薬剤調製器具の利用が保険適用となり、多くの病院で Phaseal<sup>®</sup> system を代表とした閉鎖的な薬剤調製器具<sup>60)</sup>が使用され、十分な被曝防止対策が行われている。しかし、嚥下障害患者などに対する内服抗がん剤の調製投与においては、閉鎖的な薬剤調製器具が存在しないため、現在でも粉碎法が用いられており、第2章で述べたように調製者への抗がん剤曝露の危険性が危惧されている。また、抗がん剤曝露の問題は、調製者への直接的な曝露だけでなく、懸濁投与後の残液や使用器具などからの抗がん剤の揮発により、患者が関わる全ての施設（病院、在宅、介護施設など）が抗がん剤で汚染され、二次的に曝露する危険性も存在する<sup>61)</sup>。これらのことから、注射薬抗がん剤だけでなく、内服抗がん剤においても、調製時および投与時に外部に漏れることなく、医療従事者の曝露を低減させることが可能な閉鎖的な薬剤調製器具の開発が求められている。

そこで第3章では、内服抗がん剤調製者への薬剤曝露を低減させるため、薬剤の調製から患者への投与まで、抗がん剤が外部に漏れることなく閉鎖的状态で行うことが可能な薬剤懸濁法の開発を試みた。更に、開発した内服抗がん剤の新規薬剤懸濁法の有用性を検証するため、エンドキサン<sup>®</sup>錠を用いて薬液調製作業を行い、第2章で構築したパッシブサンプラーと LC-MS/MS 法により、調製者の口元付近に浮遊する CPA を分析評価し、開発した新規薬剤懸濁法による抗がん剤曝露の低減化を評価した。

## 第2節 実験の部

### 2-1. 材料および試薬

エンドキサン<sup>®</sup> 錠は塩野義製薬社製を用いた。CPA (>98 %)、内標準物質として用いた CPA-d<sub>4</sub> (>98 %)、二硫化炭素 (>98 %)、HPLC 用メタノール、および HPLC 用アセトニトリルは和光純薬工業社製を使用した。エタノールは関東化学社製を使用した。精製水はミリポア社製 Milli-Q の超純水装置で調製したものをを用いた。

薬剤調製器具の開発には、10 mL スリップチップ (横口) ディスポーザブルシリンジ、30 mL ロック付ディスポーザブルシリンジ、および三方活栓はテルモ社製、ユニクロ木ネジ (ステンレス製 ; 2.4×13 m/m) は若井産業社製、および Scotch スーパー多用途接着剤は住友スリーエム社製を用いた。大気捕集装置として使用したパッシブサンプラーはシグマアルドリッチ社製 “高性能パッシブサンプラー VOC-SD 溶媒抽出用” を用いた。

### 2-2. 標準溶液の調製

第2章の標準溶液の調製に準じた。

### 2-3. 測定装置および分析条件

第2章と同様の LC-MS/MS 装置および分析条件で行った。

### 2-4. 閉鎖的な薬剤調製器具の開発

閉鎖的な薬剤調製器具の開発は、10 mL ディスポーザブルシリンジに錠剤粉砕用の突起物をシリンジ内に取り付けた後、そのシリンジの注入口を三方活栓に取り付け、更に、無加工の 30 mL ディスポーザブルシリンジと連結させて行った (Figure 3-1)。また、錠剤粉砕用のシリンジのプランジャーのガスケット部の形状をホットプレートにより平らにして、錠剤を安定的にガスケット部にのせる土台を作製した。

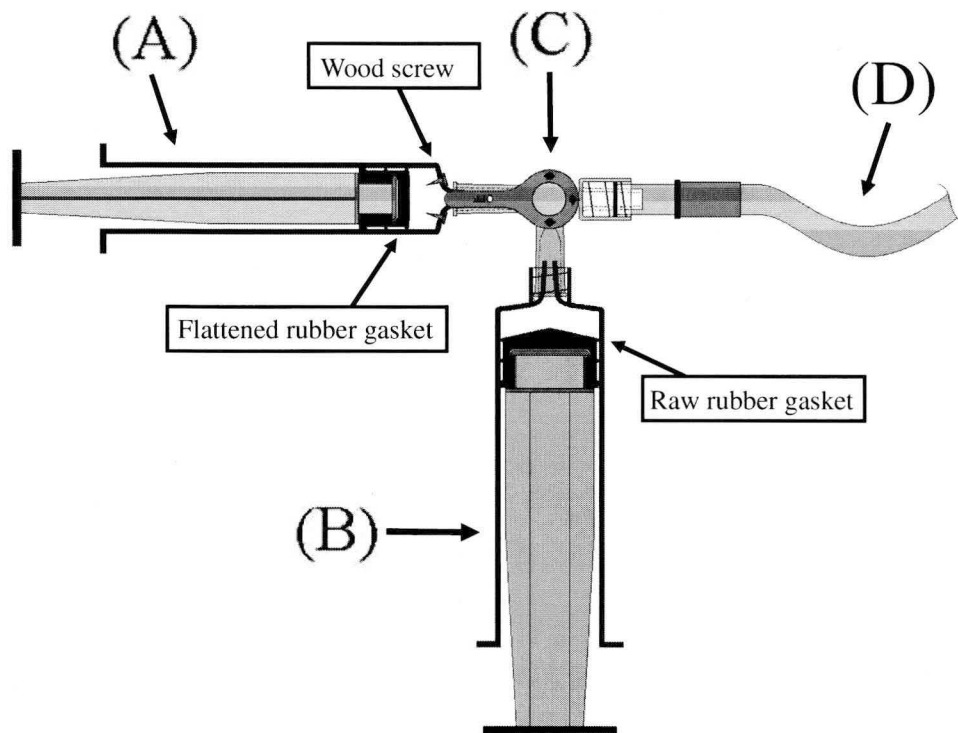


Fig. 3-1 Designed device used for crushing and suspending a drug in a closed system

(A) Disposable syringe used to crush the tablet, (B) 30-mL disposable syringe containing water,  
(C) Three-way stopcock, (D) Enteral tube for administration



## 2-5. 構築した薬剤調製法による CPA 懸濁液の調製

エンドキサン<sup>®</sup>錠を用いた薬剤調製法の有効性の評価は次の手順で行った。エンドキサン<sup>®</sup>錠 1 錠を 10 mL シリンジ (A) に入れ、30 mL シリンジ (B) には精製水 20 mL を充填した。それぞれ、三方活栓に接続し、シリンジ (A) でエンドキサン<sup>®</sup>錠の粉碎を行った。その後、シリンジ (B) から精製水をシリンジ (A) に流しこみ、流しこんだ精製水をシリンジ (A) と (B) の間を数回ポンピングして往復させ、エンドキサン<sup>®</sup>錠を懸濁化させた。最終的に得られた懸濁液をシリンジ (B) に集め、三方活栓のもう一つの経路 (C) についた経管チューブに薬液を流し込んだ。

## 2-6. パッシブサンプラーを用いた調製者付近の空气中 CPA の捕集

パッシブサンプラーによる CPA の捕集は、エンドキサン<sup>®</sup>錠をシリンジ内で懸濁化させ、三方活栓の接続部 (C) からの経管チューブより薬液を排出するまで行った。薬剤調製中の CPA による調製者の曝露評価は、第 2 章で構築した分析法に従って、調製者の口元にパッシブサンプラーを装着し、調製者付近の空気を捕集して行った。捕集した後、パッシブサンプラーの吸着剤を容器から試験管に取り出し、吸着剤に二硫化炭素を 1 mL 添加した後、内標準物質である CPA-d<sub>4</sub> を 1 µg/mL に調製したアセトニトリル溶液 10 µL を添加した。その後、精製水 1 mL を加えてよく攪拌し、3000 rpm、4°C にて 5 分間遠心分離操作を行った。得られた水相を回収し、LC-MS/MS 測定用試験溶液とした。

### 第3節 結果および考察

#### 3-1. シリンジを用いた閉鎖系での新規薬剤懸濁法の検討

閉鎖的な内服薬の調製器具の検討は、10 mL (A) および30 mLシリンジ (B) と三方活栓を連結させて行った (Figure 3-1)。10 mLシリンジ (A) には、溶解が困難なコーティング錠や大きな錠剤を速やかに懸濁させるために、錠剤粉碎用の木ネジを取り付けた。その際に必要とされる木ネジ数を検討した。長さ13 mmの木ネジで行った場合、数が3本より少ないと木ネジ間の隙間が大きくなり錠剤が木ネジと木ネジの隙間に落ちてしまい錠剤は粉碎され難かった。また、数が7本より多い場合においては、作用点（錠剤に接触する木ネジ針先の数）が多くなり過ぎて、プランジャーから加えられた力が分散してしまい、錠剤は粉碎されにくくなった。木ネジの数が4本から6本を検討した結果、4本の木ネジを用いて Figure 3-2 のようにシリンジの頭頂部の中心に1本植え込み、その周りに残りの3本の間隔をおよそ100度で植え込むことで、上述の問題点は克服され、錠剤は必要・十分に粉碎されたことから、粉碎用の木ネジの数は4本と決定した。

次に、シリンジのガスケットの形状について検討した。通常のガスケット部は上部が円錐状に突き出ているため、錠剤をシリンジの中心に置くことが困難であった。そこで、錠剤をプランジャーの中心に置くことで容易に粉碎を行うために、プランジャーのガスケット部を熱で溶かし平らにした (Figure 3-3)。この加熱操作は、ガスケット部を280 °C に設定したホットプレート上に、20秒ほど押し当てることでガスケット部の黒いゴム状の部分は溶融し、容易に平らにすることが可能であった。このように加工することで、効率の良い錠剤の粉碎が可能となった。

本法による閉鎖的な内服薬の調製投与方法は次の通りである。Figure 3-1 において、三方活栓によりシリンジ (A) の出口を閉じた状態で錠剤を粉碎後、三方活栓を切り替えて、シリンジ (B) より水をシリンジ (A) に送りこむ。続いてシリンジ (A) と (B) との間で数回ポンピングを行って粉碎された錠剤を溶解して懸濁液を作製後、全ての薬液をシリンジ (B) 内に移動させる。再度、三方活栓を切り替えてシリンジ (B) と患者への投与用経管チューブ (C) が通じる状態にし、薬液をシリンジ (B) から経管チューブ (C) を経由して患者へ投与する。この一連の操作を行うことで錠剤は速やかに懸濁液となり、経管チューブ (C) より投与可能となった。

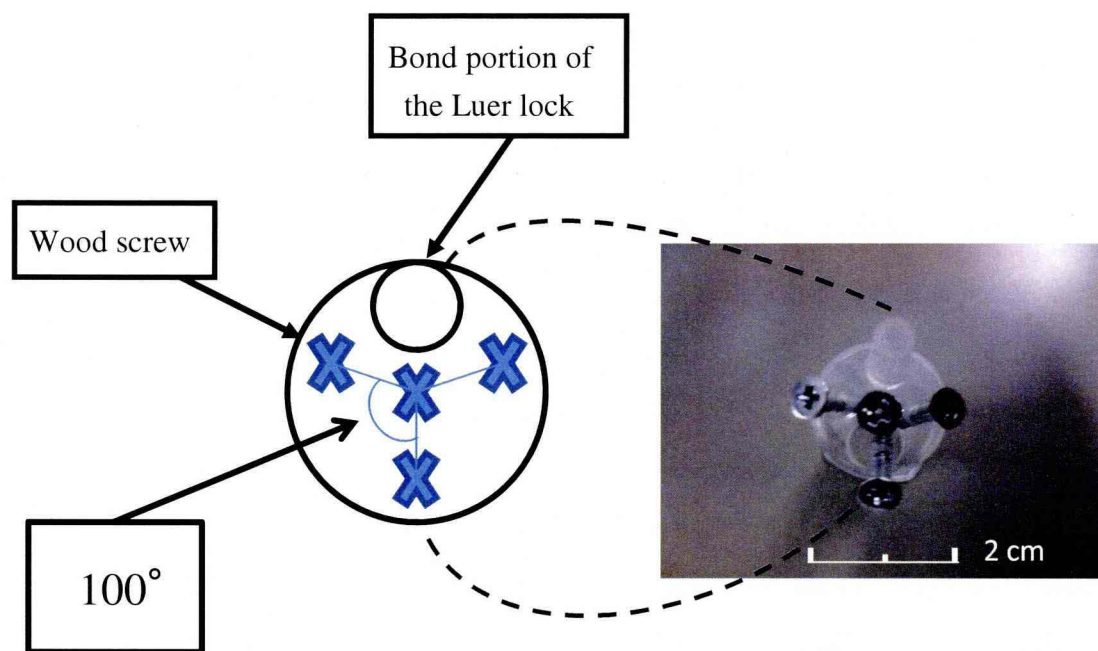


Fig. 3-2 Position of the screws set top of disposable syringe in four-screw setup

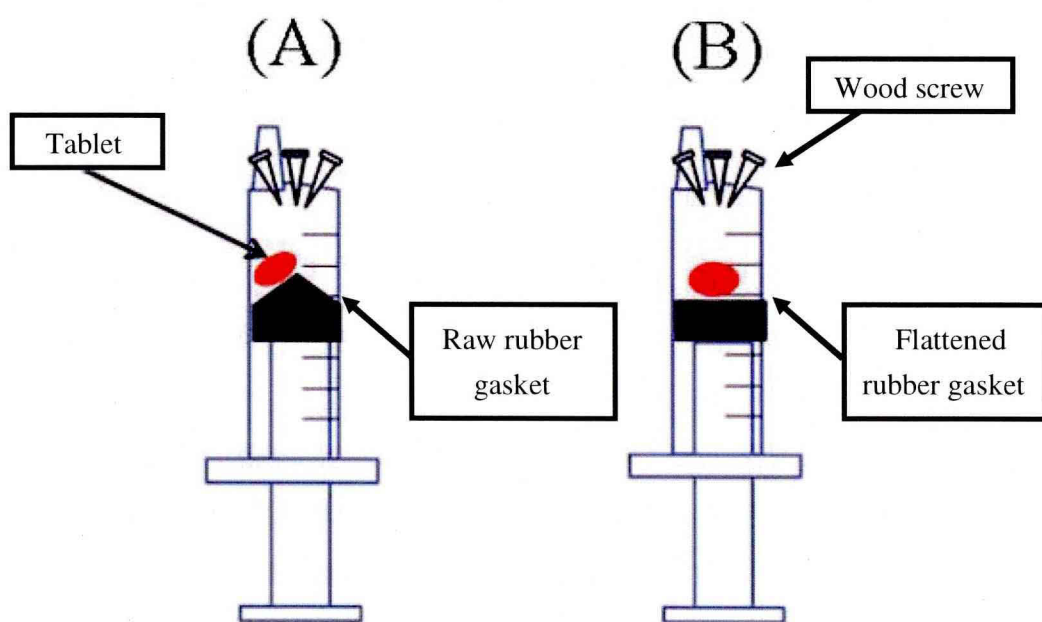


Fig. 12 Schematic diagrams of the tablet in a syringe with (A) convex-shaped or (B) flatplunger

### 3-2. 内服抗がん剤の閉鎖的な新規薬剤懸濁法による CPA の曝露評価

内服抗がん剤の閉鎖的な新規薬剤懸濁法を用いて、エンドキサン<sup>®</sup>錠の調製を行った際の、調製者への CPA 曝露評価を行った。粉碎用シリンジ (A) に入れたエンドキサン<sup>®</sup>錠は、コーティング錠が粉碎用の突起物により割られ、シリンジ (B) から流し込まれた水により直ちに懸濁液となった。CPA の曝露評価は、エンドキサン<sup>®</sup>錠を粉碎して懸濁液を調製し、三方活栓に取り付けた経管チューブ (C) により流し込むまでの過程において、空気中に飛散された CPA の捕集を調製者の口元にパッシブサンプラーをつけて行い、その捕集量を LC-MS/MS で測定することにより行った。捕集時間は調製者がエンドキサン<sup>®</sup>錠を 1 錠調製し終わるまでで、およそ 5~10 分ほどで行った。本実験を 5 回繰り返して CPA を捕集し、LC-MS/MS で測定したところ、3 検体は不検出、2 検体は痕跡レベルであった。本章と同一条件化で行った粉碎調剤での CPA の捕集結果では、CPA は 7.6~157.7 ng/sampler の範囲で検出されていることから、本調製法の利用により、エンドキサン<sup>®</sup>錠の調製投与時における調製者の CPA 曝露量の低減化が可能となった。捕集された 2 検体で CPA が痕跡レベルで検出されたことについては、本研究で用いた調製器具が手作りであったため、粉碎用シリンジに埋め込まれた木ねじの埋め込み部や、シリンジと三方活栓の接続部などの僅かな隙間から微量の CPA が漏れた可能性が考えられた。今後は、それらの漏れの原因である密閉性を向上させるなどの改良により、調製時に外部への薬剤放出を抑制して、調製者の CPA 曝露をより一層防ぐことが可能あると考えられた。

#### 第4節 小括

薬剤の粒子は、乾燥した状態では空中に浮遊する危険性がある。従来の粉碎調剤によりエンドキサン®錠を散剤化した場合、第2章で示した通り、調製者の口元付近に装着したパッシブサンプラーから、CPAが7.6～157.7 ng/mLの範囲で検出されている。抗がん剤の気化現象は、CPA以外にも、カルムチン、イフォスファミド、チオテパなど様々な薬剤について報告されており<sup>62,63)</sup>、全ての抗がん剤調製は調製者の曝露防止のため、安全キャビネット内で行うことが望ましい。しかし、日本ではほとんどの施設（病院や保険薬局）が、内服抗がん剤の散剤調剤を安全キャビネット内で行う施設基準が整っていない現状があり、調製者が数多くの抗がん剤に日々曝露されていることが懸念される。投与者（看護師・介護者）においても、薬剤の懸濁液を作製する際に飛散した抗がん剤の散薬の吸入や薬液が手に付着してしまうケースがあり、作業による直接的な曝露の危険性が考えられる。

これらの問題に対する解決策として、本章で開発された内服抗がん剤の新規薬剤懸濁法は、薬剤の粉碎から懸濁投与までを閉鎖的な状態で一連の操作で行うことを可能とし、エンドキサン®錠を用いた調製者への曝露状況を確認した実験結果では、従来の粉碎法（粉碎調剤、薬剤の懸濁投与）と比較し、抗がん剤による曝露を大幅に低減化（CPA：不検出～痕跡レベル）されることが可能となった。また、本調製器具の利用により、粉碎調剤時に見られた乳鉢・分包機・分包紙への付着による薬剤損失も回避することが可能であり、正確な投与が可能であると考えられた。従来法では粉碎調剤に20分、薬剤の懸濁投与に5分程度の時間が必要であり、投与までに全体で25分ほどの時間を要したが、本章で開発した調製法では、5～10分間程で調製投与が可能であり、従来法よりも調製者の作業の軽減化も見込まれた。

本章で開発した薬剤懸濁法の利用は、調製時に外部への薬剤放出を抑制して安全かつ簡便な投薬を可能とし、細胞毒性などを有する薬剤投与時の医療従事者、患者およびその家族への曝露リスク、更には、薬局や病院施設の抗がん剤汚染を低減する新たな調製方法を導くことが可能であると期待される。

## 総括

本論文では、内服抗がん剤の粉碎調剤時に、空気中に飛散する抗がん剤による調製者への曝露を回避し、内服抗がん剤が外部に漏れることなく薬剤の粉碎および懸濁を可能とする、内服抗がん剤の閉鎖的な薬剤懸濁法の開発・研究を行った。

第1章では、小児向けステロイド剤のコートリル<sup>®</sup>錠を用いて行った内服抗がん剤の粉碎調剤を想定したモデル実験より、粉碎調剤での主薬投与量は処方量に対して40～50%程しか投与されておらず、粉碎法での全体的な主薬損失の要因として、乳鉢へ17.2%、薬包紙へ15.9%の割合で主薬が付着損失していたことが明らかとなった。また、その他の損失として、分包機への付着が11%以上の割合で認められ、損失の要因が不明のものが9%未満の割合で見られた。このことから、粉碎調製時の外部への飛散損失が、少なからず損失の要因の一つとして想定され、内服抗がん剤を粉碎調剤した場合においては、外部に抗がん剤が飛散損失し、調製者が曝露する可能性が懸念された。

そこで、第2章では、外部に飛散損失した抗がん剤による調製者の曝露状況を評価するため、パッシブサンプラーとLC-MS/MS法により調製者の口元付近に浮遊するCPAを高感度に分析する方法を構築し、実際に内服抗がん剤のエンドキサン<sup>®</sup>錠を用いて粉碎調剤を行い分析した。その結果、調製者の口元につけたパッシブサンプラーからCPAが検出(7.6～157.6 ng/sampler, n=5)された。このことから、エンドキサン<sup>®</sup>錠の粉碎調剤では、CPAは常に大気中に飛散し、調製者がCPAに曝露している危険性が示唆された。また、パッシブサンプラーを用いたCPAの捕集方法は、口元付近のみの曝露を評価しているため、実際の曝露の総量は検出値よりもさらに高値であると推察された。

これらの結果を受け、第3章では、内服抗がん剤の調製、投与時の薬剤調製者への曝露をなくすため、薬剤の調製から患者への投与までを、閉鎖的状态で行うことが可能な薬剤懸濁法を開発し、調製者の曝露量の低減化を試みた。開発された内服抗がん剤の閉鎖的な薬剤懸濁法は、臨床の場で使用されるディスポーザブルタイプのシリンジと三方活栓を用いることで、錠剤を閉鎖的な状態で粉碎から懸濁投与まで一連の操作で行うことを可能とした。その調製法は、錠剤粉碎用シリンジで錠剤を粉碎後、錠剤粉碎用シリンジと水供給用シリンジとに連結された三方活栓を切り替えて、水供給用シリンジより水を錠剤粉碎用シリンジに送りこみ、錠剤粉碎用シリンジと水供給用シリンジとの間で数回ポンピングを行うことで、粉碎された錠剤を懸濁液とする。そして、全ての薬液を

水供給用シリンジ内に移動させた後、三方活栓を切り替えて、水供給用シリンジから患者への投与用経管チューブが通じる状態にし、薬液を水供給用シリンジから投与用経管チューブを経由して患者へ投与する。この一連の操作を閉鎖的に行うことで錠剤は速やかに懸濁液となり、経管チューブより投与可能とした。また、実際にエンドキサン®錠を用いて薬液調製作業を行い、パッシブサンプラーと LC-MS/MS 法により調製者の口元付近に浮遊する CPA を分析したところ、CPA の曝露量は従来法での 7.6~157.7 ng/sampler から痕跡レベルである 0.005~0.01 ng/sampler となり、本調製法の利用により調製者の曝露量は大幅に低減化された。また、本調製法は、閉鎖的な状態で薬剤の粉碎と懸濁を連続して行うことが可能であり、従来法での粉碎散の懸濁投与時に生じる CPA の薬液飛散などによる投与者の抗がん剤曝露を回避することも可能とした。

以上の結果から、本論文での研究成果により、細胞毒性などを有する内服抗がん剤調製投与時の医療従事者、患者およびその家族への曝露リスクを低減する新たな調製法を導くことが可能となった。今後、本調製法が内服抗がん剤を安全に調製投与する手段として病院や在宅介護などの様々な場で広く用いられることが期待される。

## 謝辞

本研究を進めるにあたり、終始ご指導、ご鞭撻ならびにご高閲を賜りました星薬科大学薬品分析化学教室 教授 中澤裕之博士に謹んで御礼申し上げます。

本研究に際して終始御指導、御助言を頂きました星薬科大学薬品分析化学教室 准教授 斉藤貢一博士、助教 伊藤里恵博士、助教 岩崎雄介博士に心から感謝致します。

本研究に対し、多く便宜と機会を与えていただきました川崎市立川崎病院 薬剤部 部長 矢野裕一氏、同 課長 三井みゆき氏、同 課長補佐 早川宏和氏に厚く御礼申し上げます。

本研究にあたり、多大なる御協力を頂きました星薬科大学 薬品分析化学教室 大久保哲生修士、ならびに多くの御助言と励ましをいただきました薬品分析化学教室 渡辺栄喜博士、石井雄二博士、川口 研博士ならびに諸先輩方に心から感謝致します。

さらに、本研究にあたり、多大なる御助力と種々の御協力を頂きました川崎市立川崎病院 薬剤部の皆様、星薬科大学 薬品分析化学教室の皆様、諸先生方に心から感謝致します。

最後に、多くの時間を共にし、支えて下さった、両親、家族、友人に心から感謝致します。



## 参考文献

- 1) 蟹江治郎, “長寿科学辞典—経管栄養・胃管栄養—第1版”, 医学書院, 東京, 2003; pp 271-272.
- 2) 蟹江治郎, “胃瘻 PEG ハンドブック”, 医学書院, 東京, 2002; pp1-149.
- 3) 佐川賢一, 矢後和夫, “錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブック第4版”, じほう, 東京, 2006; pp.1-481.
- 4) 倉田なおみ, 藤島一郎, “内服薬経管投与ハンドブック第2版—簡易懸濁法可能医薬品一覧”, じほう, 東京, 2006, pp.1-462.
- 5) 桑名由紀子, 平松弘子, 古市勝久, 住田克己, 調剤中錠剤粉碎に伴う重量ロス, 病院薬学, 1978; 4, 16-19.
- 6) 村上美和子, 田上直美, 中村千鶴子, 鶴田 聡, 岩奥玲子, 中野眞汎, 錠剤粉碎時の重量ロスの検討, 病院薬学, 1991; 17, 381-387.
- 7) 長廻貞雄, 石村明彦, 平野栄作, 岩本喜久生, 錠剤粉碎による  $\beta$ -メチルジゴキシン散剤の付着性, 病院薬学, 1994; 20, 466-473.
- 8) 宮本昌二, 鈴木 勝, 幸田幸直, 調剤工程および服用時の薬剤損失, 病院薬学, 1999; 25, 292-298.
- 9) J.D. Cleary, P.C. Evans, A.H. Hikal, S.W. Chapman, Administration of crushed extended-release pentoxifylline tablets: bioavailability and adverse effects, Am. J. Health Syst. Pharm., 1999; 56, 1529-34.
- 10) 佐々木 誠, 佐野雅俊, 田中靖子, 山本育由, カルベジロール錠の粉碎・篩過および自動分包調剤による薬剤損失, 医療薬学, 2006; 32, 420-423.
- 11) 寺町ひとみ, 藤田尚美, 坂 亜矢子, 土屋照雄, 竹内洋文, 錠剤・カプセル剤の粉碎および「経管投与」の問題点に関するアンケート調査と粉碎工程に関する損失および回収率, ぎふ病薬, 2008; 47, 12-18.
- 12) 矢野勝子, 竹澤 崇, 望月俊秀, 五十嵐信智, 伊藤清美, 折井孝男, 倉田なおみ, 杉山清, 簡易懸濁法による薬剤経管投与時の主薬の安定性の検討, 医療薬学, 2006; 32, 1094-1099.
- 13) 簡易懸濁法による S-1 投与と CDDP 併用療法を施行した狭窄を伴う 4 型胃癌の 1 例, 伊藤一成, 尾形高士, 片柳 創, 野村朋壽, 石崎哲央, 癌と化学療法, 2010; 37,

135-138.

- 14) 小澤修太郎, 合川公康, 佐藤貴弘, 佐藤貴弘, 山口茂樹, 小山 勇, 河合恵里, 胃瘻からの簡易懸濁法にて術後補助化学療法を完遂した脳性麻痺合併大腸癌の 1 例, 日本静脈経腸栄養学会機関誌, 2010; 25, 621-624.
- 15) 佐川賢一, 木村利美, “錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブック 第 6 版”, じほう, 東京, 2012; pp1-744.
- 16) J. Stellman, S. Zoloth, Cancer chemotherapeutic agents as occupational hazards. *Cancer Invest.*, 1986; 4, 127-135.
- 17) P.V. Rekhadevi, N. Sailaja, M. Chandrasekhar, M. Mahboob, M.F. Rahman, P. Grover. Genotoxicity assessment in oncology nurses handling anti-neoplastic drugs, *Mutagenesis*, 2007; 22, 395-401.
- 18) M.A. McDiarmid, P.T. Strickland, K. Kolodner, J. Hansen, D. Jacobson-Kram, Baseline and phosphoramidate mustard-induced sister-chromatid exchanges in cancer patients treated with cyclophosphamide, *Mutat Res.*, 1990; 241, 273-278.
- 19) T.H. Connor, M.A. McDiarmid, Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. *CA. Cancer J. Clin.*, 2006; 56, 354-365.
- 20) N. McCarroll, N. Keshava, M. Cimino, M. Chu, K. Dearfield, C. Keshava, A. Kligerman, R. Owen, A. Protzel, R. Putzrath, R. Schoeny, An evaluation of the mode of action framework for mutagenic carcinogens case study: Cyclophosphamide, *Environ Mol. Mutagen*, 2008; 49, 117-131.
- 21) M. Sorsa, D. Anderson, Monitoring of occupational exposure to cytostatic anticancer agents, *Mutat. Res.*, 1996; 355, 253-261.
- 22) M. Sorsa, K. Hemminki, H. Vainio, Occupational exposure to anticancer drugs-potential and real hazards. *Mutat. Res.*, 1985; 154, 135-149.
- 23) D. Meirow, M. Epstein, H. Lewis, D. Nugent, R.G. Gosden, Administration of cyclophosphamide at different stages of follicular maturation in mice: effects on reproductive performance and fetal malformations, *Hum Reprod*, 2001; 16, 632-637.
- 24) V.J. Wiebe, P.E. Sipila, Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 1994; 16, 75-112.
- 25) Guidelines for safe handling of cytotoxic drugs in pharmacy departments and hospital wards.

- Hosp. Pharm., 1981; 16, 17-20.
- 26) Guidelines for the handling of hazardous pharmaceuticals. Can. J. Hosp. Pharm., 1981; 34, 126-128.
- 27) Working party report: Guidelines for handling of cytotoxic drugs. Pharm. J., 1983; 230-233.
- 28) ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic drugs in hospitals. Am. J. Hosp. Pharm., 1985; 42, 131-137.
- 29) Directorate of Labour Inspection. Guidelines concerning the handling of cytostatic agents, Oslo, Norway, Aug 1980.
- 30) L. Hakansson, L. Landersjo, Instructions for handling and administering of cytostatics. National Social Welfare Board, Stockholm, Sweden, Oct 1978.
- 31) Precautions for the safe handling of cytotoxic drugs. Health and Safety Executive, Guidance Note MS, 1984.
- 32) 日本病院薬剤師会監修. 北田光一, 森川明信, 加藤裕久, 中山季昭 編, “抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針 改訂版 抗がん剤調製マニュアル”, じほう, 東京, 2005; pp.1-181.
- 33) C. Wick, MH Slawson, J.A. Jorgenson, L.S. Tyler, Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. Am. J. Health Syst. Pharm., 2003; 60, 2314-2320.
- 34) B. Valanis, W.M. Vollmer, P. Steele, Occupational exposure to antineoplastic agents: Self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. J. Occup. Environ. Med., 1999; 41, 632-638.
- 35) J. Vandenbroucke, H. Robays, How to protect environment and employees against cytotoxic agents, the UZ Ghent experience. J. Oncolo. Pharm. Pract., 2001; 6, 146-152.
- 36) P. Sessink, M. Rolf, N. Ryden, Evaluation of the PhaSeal® hazardous drug containment system. Hosp. Pharm., 1999; 34, 1311-1317.
- 37) T. Connor, R. Anderson, P. Sessink, Effectiveness of a closed-system device in containing surface contamination with cyclophosphamide and ifosfamide in an i.v. admixture area. Am. J. Health. Syst. Pharm., 2002; 59, 68-72.
- 38) P. Le. Garlantezec, N. Rizzo-Padoin, O. Aupee, V. Lamand, H. Broto, D. Almeras, Evaluation of the performance of transfer devices in a closed system using a radioactive

- solution of [(99m)Tc], *Ann. Pharm. Fr.*, 2011; 69, 182-191.
- 39) B. Favier, H. Labrosse, L. Gilles-Afchain, C. Cropet, D. Perol, N. Chaumard, J.F. Latour, P. Hild The PhaSeal® system: impact of its use on workplace contamination and duration of chemotherapy preparation, *J. Oncol. Pharm. Pract.*, 2012; 18, 37-45.
  - 40) J. Sato, N. Odagiri, K. Terui, Y. Iwasaki, E. Hosoya, M. Hayakari, Availability evaluation of closed systems by using practical training kits for preparation of antitumor drugs, *Gan To Kagaku Ryoho*, 2010; 37, 1753-1757.
  - 41) P.J. Sessink, T.H. Connor, J.A. Jorgenson, T.G. Tyler, Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device, *J. Oncol. Pharm. Pract.*, 2011; 17, 39-48.
  - 42) J. Siderov, S. Kirska, R. McLauchlan, Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device, *J. Oncol. Pharm. Pract.*, 2010; 16, 19-25.
  - 43) 日本薬剤師会編集, “第 12 改訂調剤指針”, 薬事日報社, 東京, 2008; pp.1-417.
  - 44) T.K. Kiffmeyer, C. Kube, S. Opiolka, K.G. Schmidt, G. Schöppe, P.J.M. Sessink, Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: Implications for occupational safety. *Pharm. J.*, 2002; 268, 331-337.
  - 45) J. Yoshida, H. Kosaka, K. Tomioka, Genotoxic risks to nurses from contamination of the work environment with antineoplastic drugs in Japan. *J. Occup. Health.*, 2006; 48, 517-522.
  - 46) L. Castiglia, N. Miraglia, M. Pieri, A. Simonelli, P. Basilicata, G. Genovese, R. Guadagni, A. Acampora, N. Sannolo, M.V. Scafarto, Evaluation of occupational exposure to antineoplastic drugs in an Italian hospital oncological department. *J. Occup. Health.*, 2008; 50, 48-56.
  - 47) T.H. Connor, M. Shults, M.P. Fraser, Determination of the vaporization of solutions of mutagenic antineoplastic agents at 23 and 37 degrees C using a desiccator technique, *Mutat. Res.*, 2000; 10, 85-92.
  - 48) A. de. Werk Neal, R.A. Wadden, W.L. Chiou, Exposure of hospital workers to airborne antineoplastic agents. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1983; 40, 597-601.
  - 49) C. B'Hymer, K.L. Cheever, Evaluation of a procedure for the simultaneous quantification of 4-ketocyclophosphamide, cyclophosphamide, and Ifosfamide in human urine, *J. Chromatogr. Sci.*, 2010; 48, 328-333.
  - 50) S. Sugiura, H. Nakanishi, M. Asano, T. Hashida, M. Tanimura, T. Hama, T. Nabeshima,

- Multicenter study for environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in Japan, *J. Oncol. Pharm. Pract.*, 2011; 17, 20-28.
- 51) IARC Monographs on the evaluation of carcinogen risks to Humans. Pharmaceutical Drugs, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1990.
- 52) 伊藤良則, “最新化学療法レジメン—乳癌—改訂第 2 版”, メジカルビュー社, 東京, 2011, pp.76-79.
- 53) K. Falck, P. Grohn, M. Sorsa, H. Vainio, E. Heinonen, Lr. Holsti, Mutagenicity in urine of nurses handling cytotoxic drugs. *Lancet*, 1979; 1, 1250-1251.
- 54) C.L. Ursini, D. Cavallo, A. Colombi, M. Giglio, A. Marinaccio, S. Iavicoli, Evaluation of early DNA damage in healthcare workers handling antineoplastic drugs, *Int. Arch. Occup. Environ. Health.*, 2006; 80, 134-140.
- 55) P.J. Sessink, M.C. Van de Kerkhof, R.B. Anzion, J. Noordhoek, R.P. Bos, Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route?, *Arch. Environ. Health.*, 1994; 49, 165-169.
- 56) J. Yoshida, S. Koda, S. Nishida, T. Yoshida, K. Miyajima, S. Kumagai, Association between occupational exposure levels of antineoplastic drugs and work environment in five hospitals in Japan. *J. Oncol. Pharm. Pract.*, 2011; 17, 29-38.
- 57) “第 16 改正 日本薬局方解説書 医薬品各条”, 廣川出版, 東京, 2011, 3671-3676.
- 58) 村岡義博, 矢原 功, 伊藤文男, 奈良 博, 渡辺 弘, 石川路夫, 原田喜男, Ifosfamide (Z4942) のラットにおける亜慢性ならびに慢性毒性試験, 基礎と臨床, 1982; 16, 439-461.
- 59) 村岡義博, 松村彰一, 矢原 功, 伊藤文男, 渡辺 弘, 森茂栄一, 宇野 攻, 原田喜男, Ifosfamide (Z4942) の急性毒性試験, 基礎と臨床, 1982; 16, 431-438.
- 60) 明石貴雄, PhaSeal® system と薬学的安全管理, 医薬ジャーナル, 2007; 43, 126-133.
- 61) 藪中裕美, 坂口史明, 小林由佳, 中西弘和, 注射用エンドキサン® の揮発性に関する調査, 医療薬学, 2010; 36, 343-346.
- 62) T.H. Connor, M. Shults, M.P. Fraser, Determination of the vaporization of solutions of mutagenic antineoplastic agents at 23° and 37 °C using a desiccator technique, *Mutat. Res.*, 2000; 470, 85-92.

- 63) T.K. Kiffmeyer, C. Kube, S. Opiolka, K.G. Schmidt, G. Schöppe, P.J.M. Sessink, Vapor pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: implications for occupational safety, *Pharmaceut J.*, 2002; 268, 331-337.